Aus dem Pathologischen Institut (WE 6) des FB 4 im
Klinikum Westend der Freien Universität Berlin
Geschäftsf. Direktor: Prof. Dr. med. F. Niedobitek

Tierexperimentelle Untersuchungen zur ulcerogenen Wirkung von Alkohol und Streß bei der Ratte

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Klaus Dumke
aus Korbach

1974

Aus dem Pathologischen Institut (WE 6) des FB 4 im
Klinikum Westend der Freien Universität Berlin
Geschäftsf. Direktor: Prof. Dr. med. F. Niedobitek

Tierexperimentelle Untersuchungen zur ulcerogenen Wirkung von Alkohol und Streß bei der Ratte

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Klaus Dumke
aus Korbach

1974

Referent: Prof. Dr. F. Niedobitek
Korreferent: Prof. Dr. W. Krauland

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 13.8.1974

Druck: Der Präsident der Freien Universität Berlin – Zentrale Universitätsdruckerei V aA 4, 1 Berlin 41

Meiner Mutter

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546513_0099

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG

II. MATERIAL und METHODIK
- A. Material
- B. Methodik
  1. Streßmodell
  2. Tötung und Entnahme des Magens, Befundung, histologische Aufarbeitung und Dokumentation
  3. Gruppeneinteilung

III. ERGEBNISSE
- 1. Makroskopische und mikroskopische Befunde
- 2. Verhalten der Versuchstiere im Streßkäfig
- 3. Verhalten der Versuchstiere nach Applikation von Alkohol
- 4a. Ergebnisse des akuten Versuches
- 4b. Ergebnisse des chronischen Versuches
- 5. Gewichtsentwicklung, Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme

IV. DISKUSSION

V. ZUSAMMENFASSUNG

VI. SCHRIFTTUM

Lebenslauf

I. EINLEITUNG

Alkohol- und streßbedingte Schädigungen der Schleimhäute des Magens und des Duodenums sind häufig Ursache gastrointestinaler Blutungen. Dabei bestehen sowohl pathogenetische Gemeinsamkeiten als auch grundsätzliche Unterschiede (BONFILS, CHEY).

Akute Alkoholgaben führen zu einer Erhöhung der Salzsäureproduktion und zu einer Zunahme des Magensekretvolumens (DRAGSTEDT et al.). Eine weitere Wirkung des Alkohols ist die Erhöhung der Schleimhautdurchblutung (AUGUR). Darüberhinaus zerstören hochprozentige Alkoholgaben den physiologischen der Magenwand anliegenden Schleimfilm und schädigen die oberflächlichen Zellagen (DINOSO). Die Folge ist eine akute Gastritis mit Schleimhauthyperämie, Erosionen und purulentem Exsudat (PALMER). Im Tierexperiment ist ferner die mögliche Entstehung einer chronischen Gastritis durch chronische Alkoholgaben nachgewiesen worden (CHEY et al.). Chronische Ulcera können unter Alkoholeinfluß akut exacerbieren und eine Ulcusblutung auslösen.

Das von CURLING 1842 erstmals eingehend beschriebene Ulcus nach Verbrennungen stellt den Prototyp des Streßulcus dar, was dazu geführt hat, daß die Begriffe "CURLING-ulcer" und "stress-ulcer" im angloamerikanischen Schrifttum synonym gebraucht werden.

Eine häufige Komplikation nach chirurgischen Eingriffen stellt das postoperative Streßulcus dar. Es wurde 1867 erstmals von BILLROTH beschrieben. Nach heutiger Auffassung spielt bei seiner Entstehung eine häufig passagere Schocksituation mit disseminierter intravasaler Gerinnung eine wesentliche Rolle (HARDAWAY und CASTAGNO, JANSEN). Weitere häufige Ursachen streßbedingter Ulcera sind schwere Traumen, schwere Infektionskrankheiten, die akute Pankreatitis und akute cardiovasculäre Erkrankungen (WANKE).

Diesen überwiegend schockbedingten Läsionen stehen die Streßulcera nach Traumatisierung des Gehirns, insbesondere der Hirnbasis gegenüber. Als ein Teilaspekt der Pathogenese wird die Reizung sympathischer und parasympathischer Nervenzentren mit

Beeinflussung des Vagus (BRODIE) angesehen. Dies führt zu zeitlich aufeinanderfolgenden Hyperämie- und Ischämiezuständen, die der Ausbildung der Nekrose vorausgehen (KLEIN et al.).

R. WANKE konnte 1948 tierexperimentell Ulcera durch Stichelung des Hypothalamus erzeugen, ohne daß bei den Versuchstieren ein Schockzustand auftrat.

Diese pathogenetischen Vorstellungen leiten über zum experimentell durch Immobilisationsstreß ausgelösten Ulcus der Ratte.

Es gelang ROSSI et al. 1956 erstmals, Ulcerationen des Drüsenmagens der Ratte durch Immobilisation der Tiere zu erzeugen. Das "restraint-ulcer" stellt das tierexperimentelle Äquivalent des menschlichen Streßulcus dar und wird nach BRODIE "psychogen" ausgelöst. Bei seiner Entstehung wirken ischämisch bedingte Veränderungen (GOLDMANN, ROSOFF) und eine erhöhte HCL-Sekretion zusammen und führen nach 4 - 6 Stunden zu hämorrhagischen Nekrosen der oberflächlichen Schleimhautanteile (BONFILS). ROSSI et al. bezeichnen die Immobilisation zur Erzeugung von akuten Erosionen und Ulcera im Drüsenmagen der Ratte als eine schnelle, einfache und sichere Methode, die zudem keine chirurgischen Eingriffe erfordert.

Unsere Untersuchungen dienten dem Ziel, den Einfluß von Alkohol auf das Streßulcus der Ratte zu überprüfen. Die erste Frage war, inwieweit - bedingt durch unterschiedliche Angriffspunkte - die Einwirkung des Streß durch Alkoholgaben unterschiedlicher Konzentration verstärkt werden kann.

Der zweite Versuchsteil sollte Aufschluß darüber geben, ob eine Vorschädigung der Magenschleimhaut durch längere Alkoholgaben zu einer Verstärkung der Streßeffekte am Magen führt.

II. MATERIAL und METHODIK

A. Material:

Als Versuchstiere dienten männliche Wistarratten des Stammes AF-Hannover von der Zuchtanstalt für Versuchstiere Dr. Hagemann.

Die Ratten wurden in Gruppen zu 15 Tieren in 55 x 34 x 2o cm großen Plexiglaskäfigen mit Drahtdeckel gehalten. Als Einstreumaterial verwendeten wir Weichholzspäne. Die Nahrung bestand aus Altromin^{R}-Festfutter und Wasser ad libitum.

Die Versuche begannen nach einer Adaptationszeit von 36 bis 72 Stunden.

B. Methodik:

Die Untersuchungen wurden in einen akuten Versuch und in einen chronischen Versuch gegliedert. Jedem Versuchsteil wurde eine Kontrollgruppe zugeordnet, der kein Alkohol appliziert wurde. Sie wurde im übrigen wie die Hauptgruppe behandelt.

1.) Das Streßmodell

In Vorversuchen, die wir an Gruppen von 1o bis 12 Tieren durchführten, wurde eine Zeit von 24 Stunden ermittelt, die bei absoluter Nahrungskarenz, jedoch bei freiem Zugang zu Wasser eine nahezu vollständige Entleerung des Magens gewährleistete. Dadurch ist die Pufferwirkung von Nahrungsbestandteilen auszuschalten. Um das Fressen von Holzspänen oder Kot zu verhindern, setzten wir die Ratten für die Zeit der 24-stündigen Hungerperiode in Gruppen zu 6 bis 7 Tieren in Drahtkäfige um. Der Boden der Käfige besteht ebenso wie Wände und Deckel aus Maschendraht, durch den die Kotpartikel hindurchfallen.

In weiteren Vorversuchen ermittelten wir eine Zeit von 4 Stunden Immobilisationsstreß, in der ca. 5o % der Versuchstiere Erosionen oder Ulcera des Drüsenmagens entwickelten.

Die Immobilisation erfolgte in zylindrischen Einzelkäfigen aus Draht mit einer Länge von 16 cm und einem Bodendurchmesser von

5,5 cm. der einseitig offene Käfig wurde mit einem Gummistopfen verschlossen. Durch zur Zylinderachse parallelverlaufende Drahtstäbe konnten die Ratten die Extremitäten hindurchstecken. Die Käfige waren mit Drahtbügeln versehen, um sie frei schwebend aufhängen zu können.

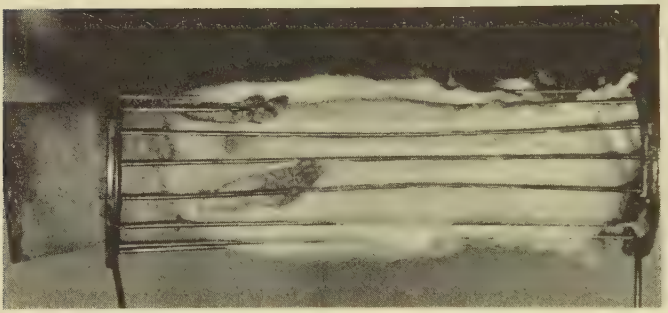

Abb. 1 : Ratte in einem Immobilisationskäfig.

2.) Tötung, Entnahme des Magens, Befundung, histologische Aufarbeitung und Dokumentation

Nach dem Immobilisationsstreß wurden die Ratten in einem zylindrischen Glasgefäß mit einem äthergetränkten Zellstoff tief narkotisiert, wofür eine Verweildauer von ca. 1 Minute notwendig war, und anschließend durch Anlegen eines doppelseitigen Pneumothorax getötet.

Das Abdomen wurde breit eröffnet und inspiziert. Der Oesophagus wurde o,5 cm proximal der Cardia, das Duodenum o,5 cm distal des Pylorus mit Metallklemmen verschlossen. Der isolierte Magen wurde oberhalb der Oesophagusklemme und unterhalb der Duodenalklemme abgetrennt und entnommen. Er wurde zur besseren Entfaltung mit 2 ml physiologischer Kochsalzlösung prall gefüllt und in 4 %iger neutraler Formalinlösung fixiert.

Nach 2 Minuten wurde er an der großen Kurvatur aufgeschnitten und mit Wasser gespült, wobei die Schleimhaut des Drüsenmagens nicht berührt wurde. Nach erster Inspektion fixierten wir die Mägen mit Stecknadeln auf Korkplatten. Durch leichten Zug war eine völlige Entfaltung und somit ein guter Überblick möglich.

Die aufgespannten Mägen befundeten wir nach 16-stündiger Fixierung in 4 %iger Formalinlösung. Der Befund wurde mit bloßem Auge ermittelt. Ein Lupenmikroskop diente lediglich zur Unterscheidung von Erosion und Ulcus.

Wir teilten die streßbedingten Läsionen des Drüsenmagens in 5 Schweregrade ein und trugen die Anzahl der jeweiligen Veränderungen in die entsprechenden Spalten ein. Jeder Läsion ordneten wir eine bestimmte Wertpunktzahl zu.

Tabelle 1 : Wertpunkte der streßbedingten Läsionen des Drüsenmagens

Hämorrhagische Einzelerosion	1 Punkt
Multiple (mehr als 6) Erosionen	7 Punkte
Streifenförmige Erosion	8 Punkte
Einzelulcus	15 Punkte
Streifenförmiges Ulcus	2o Punkte

Die höchste Wertpunktzahl z.B. bei mehreren streifenförmigen und mehreren punktförmigen Ulcera setzten wir mit 6o pro Magen fest.

Bisweilen vorkommende Erosionen oder Ulcera des Vormagens waren inkonstante Befunde, die wir bei der Auswertung unberücksichtigt ließen.

Charakteristische Befunde wurden mit Schwarz-Weiß-Fotos oder Farbdiapositiven fotografisch dokumentiert. Aus jeder Gruppe wurde ein Magen histologisch untersucht. Schnitte aus dem Fundus parallel zur Grenze zwischen Vormagen und Drüsenmagen und aus dem Verlauf der kleinen Kurvatur von der Cardia bis zum proximalen Duodenum wurden mit Hämatoxylin-Eosin sowie PAS gefärbt.

3.) Gruppeneinteilung der Versuchstiere

Bei der folgenden Einteilung ist bei allen Gruppen, die einem Streß unterzogen wurden, das oben beschriebene Modell angewandt worden. Der Akut-Versuch wird im Folgenden mit A, der chronische Versuch mit B bezeichnet.

I. Für den akuten Versuch verwendeten wir Ratten mit einem Gewicht von 2oo bis 24o g. Den Tieren wurde nach der Nahrungskarenzzeit durch eine Gummimagensonde 2 ml Wasser bzw. 2 ml einer Alkohollösung appliziert. Jeweils eine Untergruppe wurde anschließend immobilisiert, während die andere nach 4-stündiger Verweildauer im Hungerkäfig getötet wurde.

Tabelle 2 : Gruppeneinteilung des akuten Versuches

Bezeichnung	Alkohol-konzentr.	Wasser	Streß	Tierzahl
A O a	-	+	+	15
A O b	-	+	-	15
A 1 a	15 %	-	+	15
A 1 b	15 %	-	-	12
A 2 a	25 %	-	+	15
A 2 b	25 %	-	-	12
A 3 a	35 %	-	+	15
A 3 b	35 %	-	-	15

II. Die Versuchstiere des chronischen Versuches erhielten über 14 bzw. 28 Tage als einzige Trinkquelle eine 15 %ige Alkohollösung. Die Kontrollgruppen bekamen Wasser zu trinken. Alle Tiere wurden mit Altromin^{R}-Festfutter ad libitum ernährt. Während der letzten 4 Stunden der anschließenden 28-stündigen Hungerperiode wurde jeweils eine Untergruppe dem Immobilisationsstreß unterzogen. Die Untergruppe B O a wurde wegen anderweitiger biochemischer Untersuchungen auf 46 Tiere erweitert. Hinsichtlich der Nahrungsaufnahme und der Gewichtsentwicklung wurden jedoch nur 15 Tiere ausgewertet.

Tabelle 3 : Gruppeneinteilung des chronischen Versuches

Bezeichnung	Trinkquelle	Dauer der Vorbehandlg.	Streß	Tierzahl
B 0 a	Wasser	28 Tage	+	46
B 0 b	Wasser	28 Tage	-	14
B 1 a	Alkohol	14 Tage	+	15
B 1 b	Alkohol	14 Tage	-	15
B 2 a	Alkohol	28 Tage	+	14
B 2 b	Alkohol	28 Tage	-	15

III. ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNGEN

1. Makroskopische und mikroskopische Befunde:

Die streßbedingten Erosionen entwickelten sich im Regelfall zunächst auf den Faltenkämmen der Schleimhaut im Fundusteil des Drüsenmagens. Mit steigender Zahl der Magenschleimhautläsionen beobachteten wir die Veränderungen zusätzlich in den Faltentälern. Streifenförmige Erosionen und Ulcera fanden sich ganz überwiegend ebenfalls auf den Faltenkämmen. Die meisten Veränderungen entwickelten sich an der Grenze zwischen Vormagen und Drüsenmagen und wurden zum Pylorus hin seltener. Die Läsionen waren mit Ausnahme des distalen Antrums über die gesamte Drüsenmagenschleimhaut verteilt. Pars pylorica und proximales Duodenum blieben stets frei von Erosionen oder Ulcera.

Als Nebenbefund beobachteten wir in wenigen Fällen hämorrhagische Erosionen und Ulcerationen des Vormagens. Dabei handelte es sich um inkonstante Befunde ohne Korrelation zur Streßdauer oder Alkoholkonzentration.

Als Erosionen bezeichneten wir oberflächliche Schleimhautdefekte, die nicht bis zum Drüsenkörper reichten. Ulcera zeichneten sich dagegen durch ausgeprägte Defekte in der Magenschleimhaut aus. Eine basale Drüsenepithellage und die lamina muscularis mucosae blieben jedoch erhalten. Erosionen und Ulcera hatten stets hämorrhagischen Charakter. Die Einzelerosionen waren punktförmig, mit bloßem Auge eben sichtbar, bis stecknadelkopfgroß. Größere Erosionen kamen nur in Streifenform vor.

Mikroskopisch handelte es sich bei Erosionen und Ulcerationen um verschiedene Ausmaße der hämorrhagischen Schleimhautnekrose. Bei den Ulcerationen war fast das gesamte Drüsenparenchym der Nekrose anheimgefallen. Die Erosionen zeigten unterschiedliche Tiefe. Oberflächliche Epithelnekrosen sahen wir nur bei Einzelerosionen; tiefere, den Grübchenteil einbeziehende Nekrosen beobachteten wir vorwiegend bei streifenförmigen Erosionen. Die nekrotischen Schleimhautanteile waren abgestoßen oder befanden sich noch im Schleimhautverband.

Sie zeigten verstärkte Eosinfärbbarkeit und pyknotische Kerne sowie eine meist schmale hämorrhagische Randzone. Bei Ulcerationen beobachteten wir häufiger eine Fibrinexsudation im Randbereich der Nekrose. Die Kapillaren waren meist herdförmig erweitert. Die übrige Magenschleimhaut hatte stets den normalen Aufbau, sowohl bei den mit Alkohol behandelten Tieren, als auch bei den Tieren der jeweiligen Kontrollgruppen.

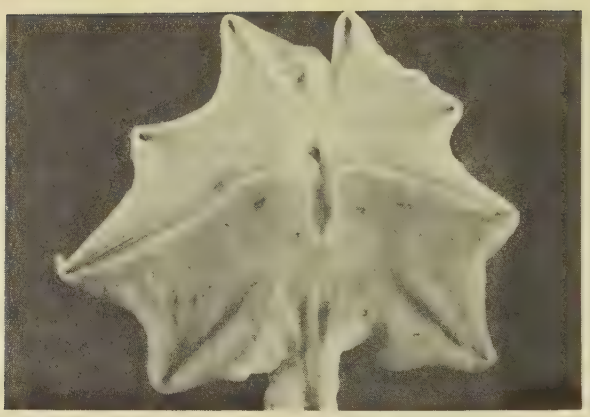

Abb. 2 : Multiple hämorrhagische Einzelerosionen im Drüsenmagen bei 4-stündiger Immobilisation nach 24-stündiger Hungerperiode.

Abb. 3 : Multiple, oft streifenförmig angeordnete Ulcera nach Applikation von 40 %igem Alkohol und zusätzlichem 4-stündigem Immobilisationsstreß nach 24-stündiger Hungerperiode.

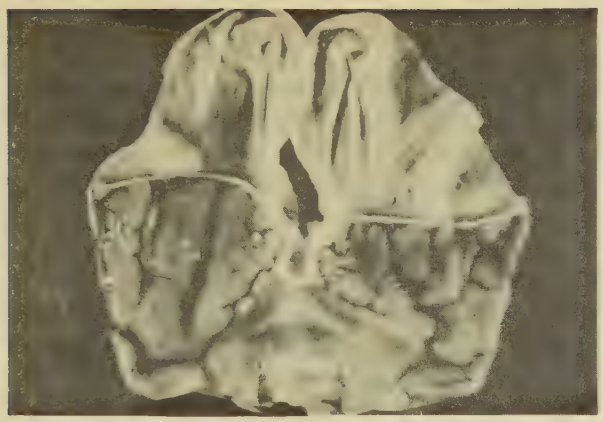

Abb. 4 : Streifenförmige Ulcerationen neben streifenförmigen Erosionen nach Applikation von 3o %-igem Alkohol und 4-stündiger Immobilisation. 24-stündige Hungerperiode.

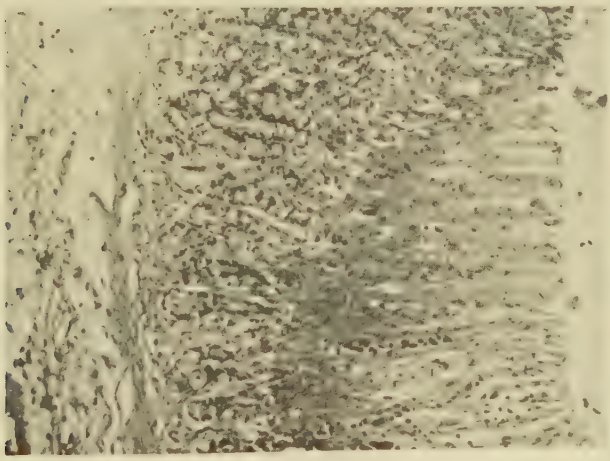

Abb. 5 : Hämorrhagische Schleimhautnekrose nach Immobilisationsstreß (Haemat.-Eos., Obj. 1o x).

2. Verhalten der Versuchstiere im Streßkäfig:

Die Tiere zeigten im Streßkäfig zunächst eine gesteigerte motorische Aktivität, die nach 1o bis 15 Minuten deutlich nachließ. Sie steckten ihre Füße sofort durch die Gitterstäbe des Käfigs und versuchten durch intensive Laufbewegungen und Nagen an den Metallstäben, sich aus ihrer Zwangslage zu befreien. Die vegetativen Funktionen waren während dieser Zeit ebenfalls gesteigert. Es kam zu beschleunigter Atmung, Defäkation, Miktion und Erweiterung der Pupillen. Die Phase der Hyperaktivität wurde von einer Periode geringer Aktivität bis zum Ende des Immobilisationsstreß abgelöst.

3. Verhalten der Versuchstiere nach Applikation von Alkohol:

Der über die Magensonde zugeführte Alkohol bewirkte in allen verwendeten Konzentrationen nach 5 - 1o Minuten eine verminderte Spontanmotorik und eine erhebliche Gangunsicherheit der Tiere. Nach 15 Minuten reagierte ein großer Teil der Ratten geringer auf akustische und auf Schmerzreize.

4 a. Ergebnisse des akuten Versuches

Im Folgenden werden die Ergebnisse des akuten Versuches tabellarisch zusammengefaßt.

Tabelle 4 :

A O a	a^+	b	c	d	e	Wertpunkte
1	2	-	-	-	-	2
2	1	-	-	-	-	1
3	4	-	1	-	-	12
4	2	-	2	-	-	18
5	-	-	-	-	-	0
6	2	-	2	1	-	33
7	-	1	1	-	-	15
8	-	-	-	-	-	0
9	5	-	-	-	-	5
10	1	-	-	-	-	1
11	1	-	-	-	-	1
12	-	-	-	-	-	0
13	6	-	-	-	-	6
14	-	-	-	-	-	0
15	2	-	-	-	-	2
					Summe der Wertpunkte	96

a^+ - Zahl der Einzelerosionen
b - multiple Erosionen
c - streifenförmige Erosionen
d - Einzelulcera
e - streifenförmige Ulcera

Tabelle 4 : (Fortsetzung)

A O b	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	-	-	-	-	-	0
2	-	-	-	-	-	0
3	-	-	-	-	-	0
4	-	-	-	-	-	0
5	2	-	-	-	-	2
6	2	-	-	-	-	2
7	-	-	-	-	-	0
8	2	-	-	-	-	2
9	-	-	-	-	-	0
10	-	-	-	-	-	0
11	1	-	-	-	-	1
12	-	-	-	-	-	0
13	-	-	-	-	-	0
14	1	-	-	-	-	1
15	-	-	-	-	-	0
					Summe der Wertpunkte	8

Tabelle 4 : (Fortsetzung)

A 1 a	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	2	-	-	-	-	2
2	-	-	-	-	-	0
3	-	1	3	-	-	31
4	-	-	-	-	-	0
5	3	-	-	-	-	3
6	4	-	-	-	-	4
7	4	-	-	-	-	4
8	1	-	-	-	-	1
9	-	-	-	-	-	0
10	1	-	-	-	-	1
11	1	-	-	-	-	1
12	2	-	-	-	-	2
13	-	1	-	-	-	7
14	-	1	-	-	-	7
15	5	-	-	-	-	5

Summe der Wertpunkte 68

Tabelle 4 : (Fortsetzung)

A 1 b	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	-	-	-	-	-	0
2	1	-	-	-	-	1
3	2	-	-	-	-	2
4	-	-	-	-	-	0
5	6	-	-	-	-	6
6	3	-	1	-	-	11
7	-	-	-	-	-	0
8	1	-	-	-	-	1
9	1	-	-	-	-	1
10	1	-	-	-	-	1
11	-	1	-	-	-	7
12	1	-	-	-	-	1
					Summe der Wertpunkte	31

Tabelle 4 : (Fortsetzung)

A 2 a	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	-	-	-	-	-	0
2	5	-	-	4	1	60
3	4	-	1	-	-	12
4	5	-	-	-	-	5
5	3	-	1	2	2	60
6	1	-	-	-	-	1
7	-	1	-	-	2	47
8	1	-	-	-	-	1
9	1	-	-	-	-	1
10	1	-	-	-	-	1
11	3	-	3	3	-	60
12	2	-	4	-	2	60
13	-	-	-	-	-	0
14	-	1	-	-	5	60
15	5	-	-	-	1	25

Summe der Wertpunkte 393

Tabelle 4 : (Fortsetzung)

A 2 b	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	6	-	-	-	-	6
2	-	1	-	-	-	7
3	3	-	-	-	-	3
4	3	-	2	-	1	39
5	4	-	-	-	-	4
6	-	-	1	1	1	43
7	5	-	-	1	2	60
8	3	-	2	2	1	60
9	3	-	1	1	-	26
10	1	-	-	-	-	1
11	1	-	-	1	4	60
12	4	-	-	1	2	59

Summe der Wertpunkte 368

Tabelle 4 : (Fortsetzung)

A 3 a	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	-	1	4	-	-	39
2	-	1	-	3	-	52
3	3	-	-	1	-	18
4	4	-	-	-	-	4
5	-	1	-	2	4	60
6	-	-	5	-	1	60
7	-	-	-	-	-	0
8	-	1	-	-	-	7
9	2	-	1	-	-	10
10	3	-	4	1	4	60
11	-	-	-	-	5	60
12	6	-	3	1	1	60
13	-	-	-	-	6	60
14	4	-	-	1	3	60
15	-	-	-	-	5	60
					Summe der Wertpunkte	610

Tabelle 4 : (Fortsetzung)

A 3 b	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	1	-	2	3	-	60
2	4	-	-	5	3	60
3	-	1	-	-	5	60
4	6	-	-	-	-	6
5	-	-	-	-	6	60
6	6	-	-	-	3	60
7	2	-	-	-	4	60
8	2	-	2	-	-	18
9	-	-	2	-	5	60
10	-	-	1	2	4	60
11	-	1	-	-	6	60
12	5	-	-	-	-	5
13	1	-	-	2	-	31
14	-	-	6	2	5	60
15	1	-	-	1	4	60
					Summe der Wertpunkte	720

Bei der Kontrollgruppe des akuten Alkoholversuches wurde allen Tieren nach der Hungerperiode 2 ml Wasser über die Magensonde appliziert. Eine Untergruppe wurde anschließend immobilisiert (A0a), die andere nach weiteren 4 Stunden Hungerzeit getötet (A0b).

Vier Tiere der Untergruppe A0a entwickelten keine Schleimhautläsionen, die übrigen Versuchstiere (73 %) hatten bis zu 6 Einzelerosionen, in einem Fall multiple Erosionen, 4 mal 1-2 streifenförmige Erosionen, ein Tier hatte ein Einzelulcus. Nach Wertpunkten aufgeschlüsselt ergab sich für diese Untergruppe eine durchschnittliche Zahl von 6,4.

In der Untergruppe A0b hatten fünf der 15 Tiere (33 %) Erosionen entwickelt, deren Zahl nicht über 2 hinausging. Hier ergab sich eine durchschnittliche Wertpunktezahl von 0,53 pro Tier.

Der folgenden Gruppe A1 wurde nach der Hungerperiode 15 %iger Alkohol appliziert. Drei Tiere der Untergruppe A1a hatten keine Magenschleimhautläsionen. Bei den übrigen 12 (80 %) fanden wir in 9 Fällen 1-4 Einzelerosionen, bei drei Versuchstieren multiple und bei einem Tier zusätzlich drei streifenförmige Erosionen. Die Wertpunktezahl pro Tier dieser Untergruppe betrug durchschnittlich 4,53. In der Untergruppe A1b sahen wir bei 75 % der Tiere Schleimhautdefekte. In 8 Fällen waren dies 1-6 Einzelerosionen, in einem Fall multiple Erosionen, und ein Tier hatte eine streifenförmige Erosion. Die durchschnittliche Wertpunktezahl betrug in dieser Untergruppe 2,58.

In den folgenden Gruppen A2 und A3, die mit 25 %igem, bzw. mit 35 %igem Alkohol vorbehandelt wurden, war der Unterschied zwischen den immobilisierten und den nicht immobilisierten Tieren noch geringer als in der vorausgehenden Gruppe.

Nur zwei Ratten der Untergruppe A2a zeigten keine Erosionen oder Ulcera. Die übrigen 13 (86,7 %) wiesen in 4 Fällen eine Einzelerosion, in zwei Fällen multiple Erosionen auf. 4 Versuchstiere hatten 1-4 streifenförmige Erosionen. Die Zahl der Ulcera betrug 22 bei 7 Tieren; davon waren 13 streifenförmig.

Daraus ergab sich eine Wertpunktezahl von 26,2.

In der 12 Tiere starken Untergruppe A2b hatten 1oo % der Ratten Erosionen oder Ulcera. 1o Versuchstiere hatten bis zu 6 Einzelerosionen, eines hatte multiple Erosionen entwickelt. Bei 4 Tieren kamen 1-2 streifenförmige Erosionen vor. 7 Ratten hatten insgesamt 18 Ulcera, von denen 11 streifenförmig waren. Die durchschnittliche Wertpunktezahl dieser Gruppe betrug 3o,66.

Die mit 35 %igem Alkohol vorbehandelte Gruppe A3 zeigte eine weitere Steigerung der Zahl und Schwere der Magenschleimhautveränderungen. Ein Tier der Untergruppe A3a hatte keine Magenschleimhautdefekte. Von den übrigen 14 (93,3 %) hatten 6 Versuchstiere 2-6 Einzelerosionen, bei 4 Ratten sahen wir multiple Erosionen. 5 Tiere hatten 1-5 streifenförmige Erosionen. 1o Versuchstiere hatten insgesamt 38 Ulcera entwickelt, von denen 29 streifenförmig waren. Die durchschnittliche Wertpunktezahl dieser Untergruppe lag bei 4o,66.

In der Untergruppe A3b hatten 1oo % der Ratten Erosionen oder Ulcera. Dabei lagen bei 9 Tieren 1-6 Einzelerosionen, 2 mal multiple und 5 mal 1-6 streifenförmige Erosionen vor. 12 Ratten hatten insgesamt 6o Ulcera entwickelt, von denen 45 streifenförmig angeordnet waren. Hier betrug die Wertpunktezahl 48.

Ergebnisse der Gruppen des akuten Alkoholversuches:

Tabelle 5 :

Untergruppe	Zahl der Tiere mit Schleimhautläsionen	% der Tiere mit Schleimhautläsionen	Wertpunktezahl pro Tier (Durchschnitt)
A 0 a	11	73	6,4
A 0 b	5	33	0,53
A 1 a	12	80	4,53
A 1 b	9	75	2,58
A 2 a	13	86,7	26,2
A 2 b	12	100	30,66
A 3 a	14	93,3	40,66
A 3 b	15	100	48

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem χ^2-Test. Ein signifikanter Unterschied wurde angenommen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5 % lag. In einigen Fällen lag die Irrtumswahrscheinlichkeit unter 1 %. Dies ist mit dem Zeichen <1 gekennzeichnet. Die Spalten 6 und 7 der folgenden Tabelle zeigen die statistischen Ergebnisse bezüglich der Schwere der Mucosaschädigung. Die Spalten 8 und 9 geben die statistischen Ergebnisse in Bezug auf die Häufigkeit des Auftretens von Schleimhautschäden wieder.

Tabelle 6 : Statistische Auswertung des akuten Alkoholversuches

Verglichene Gruppen	Klasseneinteilung nach Wertpunkten I	II	III	IV	χ^2-Wert	Signifikanz		χ^2-Wert	Signifikanz	
A0a / A0b	0-2	>2			7,5	+	<1	4,8214	+	
A1a / A1b	0-3	4-6	>6		0,8775	-		0,0964	-	
A0a / A1a	0-1	2-6	7-20	>20	0,6769	-		0,1863	-	
A0a / A2a	0-1	2-15	16-40	>40	8,4103	+		0,8333	-	
A0a / A3a	0-1	2-15	16-40	>40	14,5	+	<1	2,1600	-	
A1a / A2a	0-1	2-6	7-15	>15	8,4060	+		0,2400	-	
A2a / A3a	0-1	2-15	16-40	>40	4,7048	-		0,3703	-	
A1a / A3a	0-1	2-6	7-15	>15	15,477	+	<1	1,1538	-	
A0b / A1b	0	1-2	>2		6,6084	+		4,6359	+	
A1b / A2b	0-2	3-7	8-25	>25	15,667	+	<1	3,4285	-	
A2b / A3b	0-7	8-30	31-50	>50	4,6092	-		0,0000	-	
A0b / A2b	0-1	2-6	>6		16,0963	+	<1	15,2470	+	<1
A1b / A3b	0-1	2-6	>6		13,93	+	<1	4,2187	+	

4 b. Ergebnisse des chronischen Versuches

Tabelle 7 :

B O a	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	-	-	1	3	-	53
2	1	-	-	-	-	1
3	-	-	-	1	-	15
4	1	-	1	1	-	24
5	-	-	-	-	-	0
6	-	-	-	-	-	0
7	-	-	-	-	-	0
8	-	-	-	-	-	0
9	-	-	-	-	-	0
10	-	1	-	-	-	7
11	-	-	-	-	-	0
12	-	-	-	-	-	0
13	2	-	1	-	-	10
14	-	-	-	-	-	0
15	1	-	-	-	-	1
16	-	-	-	-	-	0
17	3	-	-	1	-	18
18	-	-	-	-	-	0
19	2	-	1	-	-	10
20	-	-	-	-	-	0
21	1	-	-	-	-	1
22	-	-	3	-	-	24
23	2	-	1	-	-	10
24	-	-	-	-	-	0

Tabelle 7 : (Fortsetzung)

B D a	a	b	c	e	d	Wertpunkte
25	-	-	-	-	-	0
26	2	-	1	-	-	10
27	1	-	-	-	-	1
28	-	1	-	1	-	22
29	-	-	-	-	-	0
30	5	-	-	-	-	5
31	5	-	-	-	-	5
32	-	-	-	2	-	30
33	5	-	-	-	-	5
34	-	-	-	-	-	0
35	2	-	-	-	-	2
36	3	-	-	-	-	3
37	-	-	-	-	-	0
38	-	-	-	-	-	0
39	-	-	-	-	-	0
40	1	-	-	-	-	1
41	-	1	-	1	-	22
42	1	-	-	-	-	1
43	3	-	-	-	-	3
44	1	-	1	-	-	9
45	-	-	-	-	-	0
46	2	-	3	-	-	26
					Summe der Wertpunkte	319

Tabelle 7 : (Fortsetzung)

B O b	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	-	-	-	-	-	0
2	-	-	-	-	-	0
3	-	-	-	-	-	0
4	-	-	-	-	-	0
5	1	-	-	-	-	1
6	-	-	-	-	-	0
7	-	-	-	-	-	0
8	-	-	-	-	-	0
9	2	-	-	-	-	2
10	-	-	-	-	-	0
11	-	-	-	-	-	0
12	-	-	-	-	-	0
13	-	-	-	-	-	0
14	-	-	-	-	-	0
					Summe der Wertpunkte	3

Tabelle 7 : (Fortsetzung)

B 1 a	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	4	-	-	-	-	4
2	3	-	2	-	-	19
3	2	-	-	-	-	2
4	6	-	-	-	-	6
5	5	-	-	1	-	20
6	-	1	-	1	-	22
7	-	1	-	1	-	22
8	6	-	-	-	-	6
9	-	-	2	-	-	16
10	2	-	-	-	-	2
11	5	-	-	-	-	5
12	3	-	-	2	-	33
13	5	-	1	-	-	13
14	5	-	-	1	-	20
15	-	-	4	2	-	60
					Summe der Wertpunkte	25o

Tabelle 7 : (Fortsetzung)

B 1 b	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	6	-	-	-	-	6
2	-	-	-	-	-	0
3	-	-	-	-	-	0
4	-	-	-	-	-	0
5	2	-	-	-	-	2
6	1	-	-	-	-	1
7	1	-	-	-	-	1
8	1	-	-	-	-	1
9	-	-	-	-	-	0
10	-	1	-	-	-	7
11	6	-	-	-	-	6
12	-	-	-	-	-	0
13	1	-	-	-	-	1
14	-	-	-	-	-	0
15	3	-	-	-	-	3

Summe der Wertpunkte 28

Tabelle 7 : (Fortsetzung)

B 2 a	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	-	1	-	-	-	7
2	1	-	-	-	-	1
3	-	1	1	-	-	15
4	-	1	-	-	-	7
5	6	-	-	2	-	36
6	4	-	1	1	-	27
7	-	-	-	-	-	0
8	-	1	3	-	-	31
9	2	-	-	-	-	2
10	-	1	1	-	-	15
11	-	1	2	-	-	23
12	-	1	1	-	-	15
13	-	1	1	-	-	15
14	-	-	-	2	-	30

Summe der Wertpunkte 224

Tabelle 7 : (Fortsetzung)

B 2 b	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	-	-	-	-	-	0
2	1	-	-	-	-	1
3	-	-	-	-	-	0
4	-	-	-	-	-	0
5	4	-	-	-	-	4
6	2	-	-	-	-	2
7	-	-	-	-	-	0
8	2	-	-	-	-	2
9	2	-	-	-	-	2
10	-	-	-	-	-	0
11	-	-	-	-	-	0
12	1	-	-	-	-	1
13	2	-	-	-	-	2
14	-	-	-	-	-	0
15	2	-	-	-	-	2
					Summe der Wertpunkte	16

Zu Beginn des chronischen Versuches wurden die Tiere aller Gruppen gewogen. Die Kontrollgruppe wurde mit Altromin^{R}-Festfutter und Wasser ad libitum ernährt. Die Ratten der beiden anderen Hauptgruppen erhielten 14 bzw. 28 Tage lang neben Festfutter eine 15 %ige wässerige Alkohollösung als einzige Trinkquelle.

Nach 14 Tagen wurden alle Tiere gewogen und die erste Hauptgruppe der Nahrungskarenz sowie eine Untergruppe dem Immobilisationsstreß unterzogen. Die andere Untergruppe wurde nach 4 Stunden längerer Verweildauer im Hungerkäfig getötet.

Nach Ablauf von weiteren 14 Tagen wurden die übrigen Tiere gewogen und die Kontrollgruppe und eine Untergruppe der zweiten Hauptgruppe immobilisiert. Die zweite Untergruppe der zweiten Hauptgruppe wurde ebenso wie die entsprechende 14-Tage-Gruppe nach 28-stündiger Hungerzeit getötet.

Die nicht mit Alkohol vorbehandelte, immobilisierte Untergruppe B O a wurde wegen anderweitiger biochemischer Untersuchungen auf 46 Tiere erweitert. 27 Ratten (58,5 %) hatten Schleimhautläsionen des Drüsenmagens entwickelt. 2o Versuchstiere hatten 1 - 5 Einzelerosionen. Bei 3 Tieren fanden wir multiple Erosionen. Die Gesamtzahl der Ulcera betrug 1o bei sieben Tieren. Bei 9 Ratten bestanden 1 - 3 streifenförmige Erosionen. Die Wertpunktezahl pro Tier betrug 6,93.

Die Versuchstiere der Untergruppe B O b wurden nach 28-stündiger Hungerzeit getötet. Wir fanden bei 2 Tieren insgesamt 3 hämorrhagische Einzelerosionen. Das entspricht einer Läsionshäufigkeit von 14,3 % bei 14 Versuchstieren. Die durchschnittliche Wertpunktezahl lag bei o,21.

Alle Tiere der Untergruppe B 1 a, die 14 Tage lang alkoholexponiert und anschließend gestreßt wurden, hatten Erosionen oder Ulcera entwickelt. Bei 15 Tieren sahen wir 11 mal 2 - 6 Erosionen, 2 mal multiple Erosionen und 4 mal 1 - 4 streifenförmige Erosionen. 1 - 2 Ulcera fanden sich in 6 Fällen. Der Wertpunktedurchschnitt beträgt hier 16,67 pro Tier.

Bei den 14 Tage lang alkoholexponierten Ratten der Untergruppe B 1 b fanden sich bei 6o % der 15 Tiere in 8 Fällen 1 - 6 hämorrhagische Einzelerosionen, in einem Fall multiple Erosionen. Dies entspricht einem Wertpunktedurchschnitt von 1,86 pro Tier.

Die Untergruppe B 2 a bestand aus 14 Tieren, von denen 92,8 % Erosionen oder Ulcera entwickelt hatten. 4 Versuchstiere hatten 1 - 6 Einzelerosionen gegenüber 8 Tieren mit multiplen Erosionen. 1 - 3 streifenförmige Erosionen diagnostizierten wir 7 mal, 1 - 2 Einzelulcera 3 mal. Die Zahl der Wertpunkte betrug in dieser Untergruppe im Durchschnitt 16.

Bei 53,3 % der 15 Tiere starken Untergruppe B 2 b bestanden Magenschleimhautläsionen. 8 Tiere hatten 1 - 4 Einzelerosionen entwickelt. Die durchschnittliche Wertpunktezahl betrug 1,o6.

Tabelle 8 : Ergebnisse der Gruppen des chronischen Alkoholversuches

Untergruppe	Anzahl der Tiere mit Schleimhautläsionen	% der Tiere mit Schleimhautläsionen	Durchschnittliche Wertpunktezahl pro Tier
B O a	27	58,5	6,93
B O b	2	14,3	0,21
B 1 a	15	1oo	16,67
B 1 b	9	6O	1,86
B 2 a	13	92,8	16
B 2 b	8	53,3	1,o6

Die statistische Auswertung mit dem χ^2-Test wurde bei diesem Versuchsteil nach zwei Gesichtspunkten vorgenommen. Zunächst wurden die nicht vorbehandelten und die vorbehandelten Tiergruppen untereinander verglichen, dann die immobilisierten und die nicht immobilisierten Kollektive.

Die Spalten 4 und 5 der Tabelle 9 zeigen die statistischen Ergebnisse bezüglich der Schwere der Mucosaschädigung. Die Spalten 6 und 7 geben die statistischen Ergebnisse in Bezug auf die Häufigkeit des Auftretens von Schleimhautschäden wieder.

Tabelle 9 : Statistische Auswertung des chronischen Alkoholversuches

Verglichene Gruppen	Klasseneinteilung nach Wertpunkten I	II	III	χ^2-Wert	Signifikanz		χ^2-Wert	Signifikanz	
B0a / B0b	0-1	2-7	>7	7,2989	+		8,4769	+	<1
B1a / B1b	0-2	3-7	>7	15,2308	+	<1	7,5	+	<1
B2a / B2b	0-2	3-7	>7	16,4360	+	<1	5,6627	+	
B0a / B1a	0-1	2-7	>7	14,0343	+	<1	8,9984	+	<1
B0a / B2a	0-1	2-7	>7	7,2851	+		5,6366	+	
B1a / B2a	0-6	7-15	>15	5,2355	-		1,1096	-	
B0b / B1b	0	1-2	>2	7,2599	+		6,4277	+	
B0b / B2b	0	1-2	>2	5,0651	-		4,8871	+	
B1b / B2b	0-2	2-4	>4	3,36	-		0,1357	-	

5. Nahrungsaufnahme und Gewichtsentwicklung während des chronischen Versuches

Die Gewichtsentwicklung der Ratten war in den verschiedenen Versuchsgruppen uneinheitlich. Eine kontinuierliche Gewichtszunahme verzeichneten wir nur bei der Gruppe B O a. Die Tiere nahmen innerhalb von 4 Wochen durchschnittlich 47,3 g (24,21 % ihres Ausgangsgewichtes) zu.

Die mit 15 %igem Alkohol als einzige Trinkquelle behandelten Versuchstiere verloren innerhalb der ersten 14 Tage bis zu 6,95 % ihres Körpergewichtes. In der Gruppe B 2 b lag das Gewicht nach 14 Tagen dagegen geringfügig (1,99 %) über dem Ausgangsgewicht.

Nach 28 Tagen hatten die verbleibenden beiden Alkoholgruppen nicht nur das Ausgangsgewicht erreicht, sondern waren um 8,55 % bzw. um 13,42 % schwerer als zu Versuchsbeginn.

In Korrelation zu dem beobachteten Gewichtsverhalten steht das Freß- und Trinkverhalten der Ratten.

Tabelle 7 zeigt die Gesamttrinkmengen und die Gesamtfuttermengen der einzelnen Versuchsgruppen.

Aus der auf Seite 37 folgenden Tabelle 10 geht die durchschnittliche Gewichtsentwicklung in den einzelnen Versuchstiergruppen hervor.

Tabelle 1o :

Gruppe	Durchschnitt-liches Ausgangs-gewicht (g)	Durchschnitt-liches Gewicht nach 14 Tagen (g)	Zunahme (g)	Zunahme (%)	Durchschnitt-liches Gewicht nach 28 Tagen (g)	Gesamt-Zunahme (g)	Gesamt-Zunahme (%)
B 0 a	195,4	217,6	22,2	11,36	242,7	47,3	24,21
B 1 a	221,3	2o9,7	- 11,6	- 5,53			
B 1 b	215,4	2o7,7	- 7,7	- 3,71			
B 2 a	195,4	182,7	- 12,7	- 6,95	212,1	16,7	8,55
B 2 b	2o5,6	2o9,7	4,1	1,99	233,2	27,6	13,42

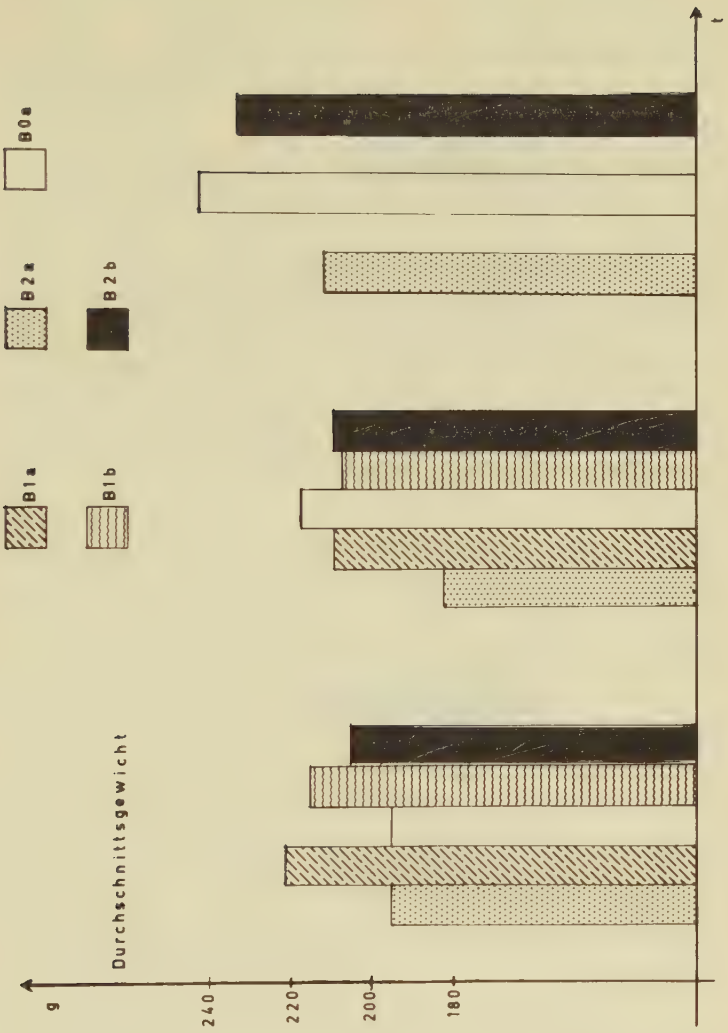

Abb. 6 : Durchschnittsgewicht im chronischen Versuch

Die durchschnittliche Flüssigkeitsaufnahme lag bei den Alkoholgruppen B 2 a und B 2 b um 45,74 % bzw. 4o,42 % unter der der Gruppe B O a.

Die Gruppen der mit Alkohol behandelten Ratten B 2 a und B 2 b nahmen 32,31 % bzw. 31,54 % weniger Festfutter zu sich als die Gruppe B O a.

Die Alkoholtrinkmenge der Gruppen B 1 a und B 1 b lag um 39,15 % bzw. 39,31 % unter der halben Trinkmenge der Gruppe B O a.

Bei der Festfutteraufnahme ist eine entgegengesetzte Tendenz sichtbar. Die Nahrungsaufnahme lag bei den Gruppen B 1 a und B 1 b um 38,4o % bzw. 37,17 % unter der halben Futtermenge der Gruppe B O a. Die Gruppen B 2 a und B 2 b nahmen 32,31 % bzw. 31.14 % weniger Festfutter zu sich. Die anfänglich größeren Trinkmengen der mit Alkohol behandelten Tiere gingen zugunsten einer größeren Futteraufnahme zurück.

Tabelle 11 :

Gruppe	Wasser ml	Alkohol 15 % ml	Festfutter g
B O a	9600	----	6500
B 1 a	----	2920	1992
B 1 b	----	2912	2o32
B 2 a	----	5200	4400
B 2 b	----	5700	4450

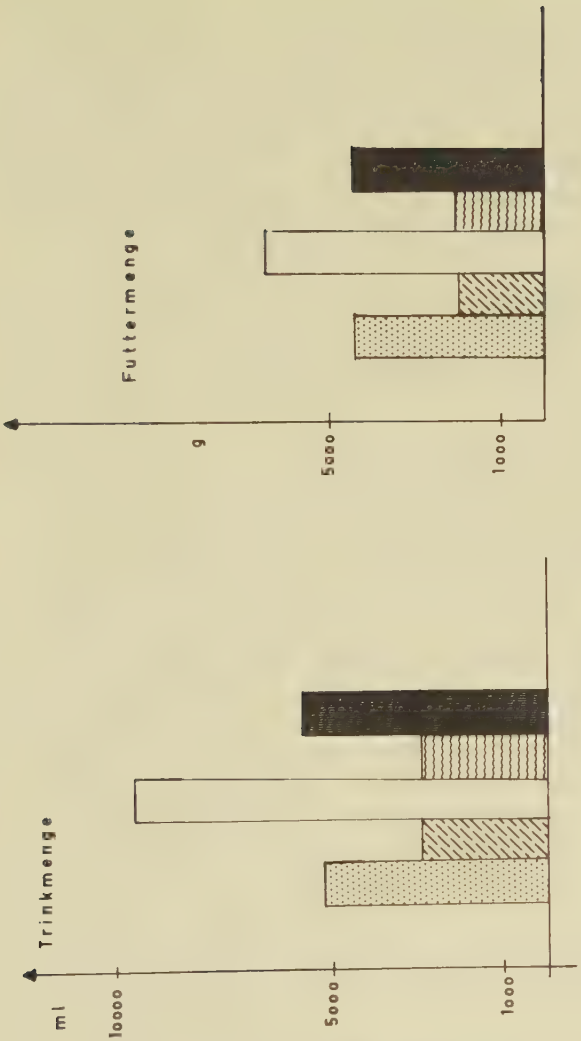

Abb. 7 : Trinkmengen und Futtermengen im chronischen Versuch

IV. DISKUSSION

Die statistische Auswertung der Ergebnisse wurde nach verschiedenen Gesichtspunkten vorgenommen. Es wurden zunächst die beiden Untergruppen der Hauptgruppen untereinander verglichen, dann alle immobilisierten und alle nicht immobilisierten Untergruppen. Diese statistischen Untersuchungen wurden sowohl hinsichtlich der Schwere der Veränderungen (ausgedrückt in Wertpunkten) als auch hinsichtlich der Zahl der betroffenen Tiere (Häufigkeit) durchgeführt.

Bei dem akuten Versuch (vgl. Tab. 2, 5 und 6) wurde den Versuchstieren Alkohol in drei verschiedenen Konzentrationen appliziert. Die Tiere der Kontrollgruppe zeigten nach 4 Stunden Immobilisation in 73 % Schleimhautläsionen im Drüsenmagen gegenüber 33 % nach 28 Stunden Nahrungskarenz und 2 ml Wasser per Schlundsonde ohne Immobilisation.
Zwischen diesen Untergruppen besteht bezüglich der Schwere der Mucosaschädigung ein hochsignifikanter Unterschied und bezüglich der Häufigkeit von Schleimhautnekrosen ein signifikanter Unterschied (unter 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit).
Die Gabe von 15 %igem Alkohol führte bei der nicht immobilisierten Untergruppe zu einer signifikanten Erhöhung der Läsionshäufigkeit und -stärke. Dagegen beobachteten wir bei der gestreßten Untergruppe eine leichte Minderung der Schwere der Mucosaschädigung, die möglicherweise mit einer sedierenden Wirkung des Alkohols (EICHHOLTZ) und einer daraus resultierenden geringeren Streßanfälligkeit zusammenhängen kann. Die Häufigkeit der Läsionen nahm jedoch geringgradig, statistisch nicht signifikant, zu. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Teilen dieser Gruppe (15 %iger Alkohol ohne Streß, 15 %iger Alkohol mit Streß) besteht weder hinsichtlich der Häufigkeit noch hinsichtlich der Stärke der Schleimhautschädigung. Beim Vergleich der mit 25 %igem Alkohol behandelten Ratten fällt ein starker Anstieg der Schwere der Schleimhautveränderungen auf, der bei der immobilisierten wie bei der nicht immobilisierten Untergruppe gegenüber der Gruppe mit 15 %igem

Alkohol signifikant ist. Auch der prozentuale Anteil der Versuchstiere mit Schleimhautläsionen liegt bei dieser Gruppe etwas höher als bei der vorausgehenden Gruppe. Die Applikation von 35 %igem Alkohol erbrachte gegenüber der vorausgehenden Gruppe einen mäßigen, jedoch statistisch nicht signifikanten Anstieg der Schwere der Läsionen. Auch hier waren wie in der vorausgehenden Gruppe Schleimhautnekrosen bei einer größeren Amzahl von Versuchstieren in der immobilisierten Untergruppe zu beobachten. Die Schwere der Mucosaschädigung lag bei der nicht immobilisierten Untergruppe wie nach 25 %igem Alkohol etwas über der der immobilisierten Untergruppe. Zu den mit 15 %igem Alkohol behandelten Ratten besteht hinsichtlich der Stärke der Läsionen ein hochsignifikanter Unterschied.

Im chronischen Versuch (vgl. Tab. 3, 8 und 9) wurden die Versuchstiere über 14 bzw. 28 Tage mit 15 %igem Alkohol vorbehandelt. Eine Kontrollgruppe wurde in gleicher Weise gehalten; als Trinkquelle diente hier jedoch Wasser.
Von den Kontrolltieren hatten 58,5 % der immobilisierten Ratten Erosionen bzw. Ulcera entwickelt gegenüber 14,3 % der nicht immobilisierten Versuchstiere (nur 28 Stunden Nahrungskarenz). Die größere Läsionshäufigkeit der Kontrollgruppe des akuten Versuches gegenüber dieser Leergruppe kann auf den Vorgang der Sondierung des Magens zurückgeführt werden, der offenbar für die hochempfindlichen Wistarratten einen zusätzlichen Streßfaktor darstellt.

Zwischen der Schwere und Häufigkeit der Mucosaschädigung beider Kontrollgruppen ohne Alkohol besteht ein signifikanter Unterschied.
Eine 14-tägige Alkoholexposition führte zu einer signifikanten Häufung und Verstärkung der Magenschleimhautveränderungen gegenüber der Kontrollgruppe sowohl bei gestreßten als auch bei nicht gestreßten Tieren.
Eine Verstärkung der Wirkung einer längeren Alkoholgabe konnte nicht festgestellt werden. Die Schwere und die Häufigkeit der Schleimhautnekrosen nahm bei längerer Alkoholexpostion sogar

geringfügig ab. Ein Unterschied der nicht gestreßten Kontrollgruppe und der 28 Tage lang alkoholexponierten nicht gestreßten Untergruppe konnte nur hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von Mucosaschäden statistisch gesichert werden.

Die Gewichtsentwicklung der Versuchstiere während der Vorbehandlungsperiode im chronischen Versuch (vgl. Abb. 6)zeigte bei der Kontrollgruppe ohne Alkohol einen deutlichen kontinuierlichen Anstieg des Durchschnittsgewichtes.
Die alkoholexponierten Tiere nahmen meist innerhalb der ersten 14 Tage an Gewicht ab. Nur bei einer Gruppe (B 2 b) war auch unter Alkoholexposition ein leichter Gewichtsanstieg zu verzeichnen. Die verbliebenen beiden Gruppen zeigten trotz weiterer Alkoholgabe einen deutlichen Anstieg des Körpergewichtes, was wir einem Gewöhnungseffekt zuschreiben müssen.

Die Flüssigkeitsaufnahme lag bei den mit Wasser getränkten Ratten fast doppelt so hoch wie bei den alkoholexponierten Tieren. Beim Vergleich der 14 Tage und der 28 Tage alkoholexponierten Versuchstiere läßt sich kein Gewöhnungseffekt nachweisen. Die Trinkmenge nimmt bei länger dauernder Alkoholgabe sogar leicht ab.
Anders verhielt sich die Entwicklung bei der verbrauchten Futtermenge. Die Versuchstiere der Kontrollgruppe nahmen während der ersten 14 Tage über doppelt so viel Futter auf wie die Alkoholtiere. Obwohl auch nach längerer Alkoholgabe die Futtermenge noch deutlich unter der der Kontrollgruppe lag, war ein leichter Anstieg des Futterverbrauchs zu verzeichnen.

ROSSI et al. gelang 1956 erstmals die experimentelle Erzeugung eines Streßulcus durch Immobilisation von Ratten. Dieses Modell wurde in ähnlicher Form von zahlreichen Untersuchern aufgegriffen, um die Pathogenese und die pharmakologische Beeinflußbarkeit des Streßulcus aufzuklären (BONFILS et al; BRODIE et al.; GOLDMAN und ROSOFF; MENGUY; ROBERT et al.; HANSON et al; KLEIN et al.; HÜBNER et al.; GUTH et al.; BLUM und HÜRLIMANN; EVERT et al; MÜLLER und BRAUN; FROMMHOLT et al.). Im

Schrifttum besteht Einigkeit darüber, daß seine Entstehung psychische Ursachen hat (BRODY; BONFILS). Untersuchungen mit Psychopharmaka und deren Einfluß auf die Entstehung bzw. Ausprägung der Streßulcera ließen eine Schutzwirkung von zentral dämpfenden, anticholinergischen und antihistamin wirkenden Medikamenten erkennen (BONFILS; BRODIE; BLUM und HÜRLIMANN; RÖHM; MÜLLER und BRAUN).

Die psychische Wirkung des Immobilisationsstreß bei Ratten liegt in einer Verminderung der motorischen Aktivität. Das normale Bewegungsausmaß der Ratte entspricht, auf die Verhältnisse beim Menschen übertragen, einer täglichen Gehstrekke von etwa 2o km (BONFILS).

Nach KLEIN et al. und HÜBNER et al. hat die Immobilisation in einer ersten Phase eine Erregung des sympathicoton-adrenergen Systems zur Folge, die mit einem Spasmus der submucösen Arteriolen einhergeht. Adrenerge Substanzen bewirken eine Durchblutungsdrosselung der Magenschleimhaut und eine verminderte Säureproduktion (ARABEHETY et al.; NICOLOFF et al.). JACOBSON konnte dagegen eine Säuresekretion der Belegzellen auch bei totaler Ischämie der Schleimhaut nachweisen. An die erste Phase, die im wesentlichen unter dem Einfluß des Sympathicus bzw. der Nebennierenmarkhormone steht, schließt sich eine zweite Phase an, in der es zur Stase des Blutes in den erweiterten Kapillaren mit Erythrocytenaggregation und Plasmaeindickung kommt (KLEIN et al.; HÜBNER et al.). Gleichzeitig soll durch Vermittlung des Nervus vagus eine Freisetzung von Histamin einsetzen, die zu einer vermehrten Säuresekretion führt (FUCHS et al.). Diese übertragende Funktion des Parasympathicus ist wahrscheinlich, nachdem SHAY eineHyperacidität des Magensaftes nach Hypothalamusstimulierung und FUCHS et al. die Aufhebung dieser Wirkung durch Vagektomie nachweisen konnten.

GUTH et al. beobachteten eine Verminderung des Mastzellgehaltes und eine Mastzellendegranulierung unter Streßbedingungen. Eine Erhöhung der Acidität des Magensaftes durch Immobilisationsstreß wiesen BONFILS et al.; BRODIE et al. und FUCHS et al. nach. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den Untersuchun-

gen von MENGUY, der eine Erniedrigung der Säureproduktion allerdings bei wesentlich längerer Streßdauer fand.

Die dritte Phase, in der die Schleimhautnekrosen auftreten, beginnt etwa nach der fünften Stunde (KLEIN et al.). Wir sahen dagegen bereits nach 4 Stunden Erosionen und Ulcera, gingen aber von einer längeren (24-stündigen) Hungerperiode aus. Bei unseren Versuchen waren zudem die nekrotischen Schleimhautanteile meist noch nicht aus dem Mucosaverband gelöst.

Alkohol erhöht die Magensaft- und Säureproduktion sowohl bei parenteraler als auch bei peroraler Applikation (CHEY). Dabei kommt es zur Produktion eines stark sauren Sekretes mit niedrigem Pepsingehalt entsprechend der Wirkung des Histamins (DRAGSTEDT et al.).
IRVINE et al. konnten jedoch unter Alkoholwirkung keine Erhöhung der Histaminausscheidung im Urin nachweisen. Histamininjektionen, die eine äquivalente Wirkung hatten, erhöhten dagegen die Histaminausscheidung signifikant.
Die Rolle des Gastrin bei der durch Alkohol erhöhten Säuresekretion ist noch ungeklärt. IRVINE et al. beobachteten keine deutliche Verminderung der Säureproduktion durch Alkohol nach Antrektomie, während WOODWARD zu gegensätzlichen Ergebnissen kam. Nach DAVENPORT stimuliert Alkohol direkt die Magenschleimhaut.

Auch die Frage, ob der Nervus vagus vermittelnd in die durch Alkoholstimulation erhöhte Säureproduktion eingreift, ist nicht endgültig geklärt. In experimentellen Untersuchungen an Hunden konnten IRVINE et al und WOODWARD et al. keine Vaguswirkung feststellen, während HIRSCHOWITZ et al. beim Menschen und bei Hunden durch Atropin bzw. Vagektomie eine Verminderung der durch Alkohol stimulierten Säureproduktion nachwiesen.
Wenn wir davon ausgehen, daß der Immobilisationsstreß zu einer Stimulierung des Nervus vagus führt (KLEIN et al.; SHAY), können wir aufgrund der geringgradig verminderten Streßwirkung durch Gaben von 15 %igem Alkohol und aufgrund der leicht verminderten Schwere und Häufigkeit der alkoholischen Mucosaschädigung bei Immobilisation und hochprozentigen Alkoholgaben

nicht auf eine vagusstimulierende Wirkung des Alkohols schließen.
Eine alkoholbedingte Hemmung des hypothalamisch-hypophysären Systems konnten HIRVONEN et al. nachweisen. In unseren Untersuchungen konnten wir eine deutliche zentrale Dämpfung erkennen. Die erregende Wirkung kleiner Alkoholdosen und die Sedierung bei Zufuhr größerer Mengen von Alkohol bis hin zum Koma ist schon im älteren Schrifttum bekannt (EICHHOLTZ). Ob die Sedierung allerdings mit einer Dämpfung des Nervus vagus einhergeht, ist aufgrund unserer Ergebnisse nicht zu beantworten.

Der Magen besitzt eine physiologische Schutzschicht gegen die Einwirkung von HCL und Pepsin. Nach HOLLANDER besteht sie aus zwei Komponenten:

1. aus der Schleimschicht, die der oberflächlichen Zellage der Schleimhaut unmittelbar anliegt und
2. aus den oberflächlichen, die areae gastricae gegen das Magenlumen abgrenzenden Zellen.

Die Schleimschicht hat an der Oberfläche der Magenschleimhaut die größte Dichte; lumenwärts wird sie geringer (HEATLEY). Diese Schicht hat die Fähigkeit, Pepsin zu binden und Säure zu neutralisieren. Die Dicke des Schleimfilms ist variabel (HEATLEY). DAVENPORT hält die Membranen der oberflächlichen Zellen und die feste Verbindung dieser Zellen untereinander für einen wichtigen Faktor, die Diffusion von Mageninhalt in die Mucosa zu verhindern.

In Experimenten an Kaninchen wurde nachgewiesen, daß acht- oder höherprozentige Alkoholgaben zu einer Schädigung der Mucosabarriere mit negativem H^+-Ionenfluß sowie K^+- und Na^+-Ionendiffusion ins Magenlumen führten (DAVENPORT). Diese Beeinträchtigung der Schutzfunktion wurde mit höheren Alkoholkonzentrationen größer. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch DINOSO et al., die zudem eine Verminderung des PAS-positiven Schleims und der PAS-positiven Substanzen in den Zellen der Magenwand nachweisen konnten. Die Zellen waren geschwollen, desintegriert und desquamiert. Die Beobachtung entspricht den oberflächlichsten

von uns gesehenen Erosionen.
Die H^+-Ionendiffusion in die Magenwand bewirkt eine Verminderung der Schleimhautdurchblutung, die zunächst nach Gabe von 9 %igem Alkohol erhöht ist (AUGUR). Die Durchblutungsänderungen wurden mit Hilfe der Aminopyrin-Clearance an denervierten Heidenhain-Taschen bestimmt. Die Kreislaufstörung geht mit Stase und Vasoconstriktion einher (AUGUR).

In unserem akuten Versuch riefen diese Alkoholeinwirkungen entsprechend den Ergebnissen von DINOSO und DAVENPORT hämorrhagische Schleimhautnekrosen hervor. Die Ausprägung der Veränderungen war abhängig von der Konzentration der Alkohollösungen. WILLIAMS beobachtete Erosionen und Ulcera beim Meerschweinchen erst nach 2o %igem Alkohol. Die von uns verwendete Versuchtstierpopulation erwies sich als ausgesprochen empfindlich. Vorversuche mit Tieren des gleichen Stammes und Sprague-Dawley-Ratten erbrachten eine geringere Erosions- und Ulcushäufigkeit. Eine 28-stündige Hungerperiode führte bei den Tieren, denen nach 24 Stunden 2 ml Wasser über die Schlundsonde gegeben wurde, in 33 % zu kleinen oberflächlichen Erosionen. Auch die nicht geschlündelten Tiere der Kontrolluntergruppe ohne Alkohol und Streß im chronischen Versuch hatten in 14,3 % Erosionen entwickelt.

Versuche an Heidenhain-Taschen von Hunden, denen 16 Monate lang eine 4o %ige Alkohollösung durch eine Oesophagusfistel appliziert wurde, zeigten, daß die durchschnittliche Säureproduktion in der Heidenhain-Tasche um 14o,4 % innerhalb eines Monats zunahm und während des gesamten Versuches erhöht blieb (CHEY et al.). Die maximale Säureproduktion des Hauptmagens stieg im ersten Monat um 34 % an und blieb 4 Monate lang erhöht. Nach 6 Monaten war die maximale Säuresekretion auf Werte vor der Alkoholgabe abgefallen.

In unseren Versuchen war eine Steigerung der Erosions- bzw. Ulcushäufigkeit durch 2 Wochen dauernde Applikation von 15 %igem Alkohol festzustellen, die sich durch längere Alkoholexposition nicht erhöhte. Diese signifikant erhöhte Häufigkeit und Stärke

der Schleimhautläsionen beobachteten wir sowohl beim Vergleich der gestreßten Tiere (B O a / B 1 a) als auch der nicht immobilisierten Ratten (B O b / B 1 b).

Die Verstärkung der Mucosaschäden nach längerer Alkoholgabe müssen wir somit auf eine erhöhte Säureproduktion zurückführen.
YOSHIMORI et al. konnten eine Vergrößerung der Belegzellen durch chronische Alkoholexposition nachweisen, was funktionell einer Erhöhung der Säureproduktion entspricht. Die übrigen Zellen der Magenschleimhaut zeigten dabei keine lichtmikroskopisch sichtbaren Veränderungen. Eine chronische Gastritis konnten wir in unseren stichprobenartig durchgeführten histologischen Untersuchungen nicht diagnostizieren. CHEY et al. fanden eine Fibrose der Schleimhaut von mit Alkohol behandelten Hunden frühestens nach 6 Monaten.

Die Frage nach der Auswirkung der Kombination von Streß und Alkohol auf die Magenschleimhaut ist aufgrund unserer Untersuchungen wie folgt zu beantworten:

1. Nach 28-stündiger Nahrungskarenz kam es ohne Streßeinwirkung (Kontrolluntergruppe des chronischen Versuches) bei 14,3 % der Versuchstiere zu oberflächlichen Erosionen. Der zusätzliche Eingriff der Magensondierung erhöhte die Zahl der Tiere mit Schleimhautläsionen auf 33 %.

2. Ein 4-stündiger Immobilisationsstreß erbrachte einen signifikanten Anstieg der Schwere und Häufigkeit der Magenschleimhautnekrosen.

3. Ein Summationseffekt alkoholbedingter und streßbedingter Mucosaschädigungen konnte nicht nachgewiesen werden. Zwischen immobilisierten und nicht immobilisierten Ratten besteht bei allen verwendeten Alkoholkonzentrationen kein signifikanter Unterschied.

4. Die leichte Verminderung der Schwere der Magenschleimhautläsionen nach Gabe von 15 %igem Alkohol und Streß im Vergleich zu der nur gestreßten Untergruppe läßt auf eine

zentrale Dämpfung und somit auf eine verminderte Streß-anfälligkeit schließen.

5. Je höher die verwendeten Alkoholkonzentrationen liegen, desto schwerer sind die Magenschleimhautläsionen.

6. Chronische Alkoholgaben führen zu einer erhöhten Streß-anfälligkeit der Magenschleimhaut. Dieser Effekt ist nach 14-tägiger Alkoholexposition zu beobachten und bleibt während der darauffolgenden 14 Tage annähernd konstant.

7. Die Schleimhautläsionen durch Alkohol und durch Streß unterscheiden sich morphologisch nicht voneinander. Die akute Erosion bzw. das akute peptische Ulcus stellen eine stereotype, organspezifische Antwort auf die pathogenetisch unterschiedlichen Noxen des Streß und des Alkohols dar.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Mit der vorliegenden Arbeit soll die Wirkung des Alkohols auf die Magenschleimhaut der Ratte unter den Bedingungen des Immobilisationsstreß untersucht werden.

Für die Erzeugung von akuten Ulcera und Erosionen wurden männliche Wistar-Ratten nach 24-stündiger Nahrungskarenz einem 4-stündigen Immobilisationsstreß unterworfen. Die Experimente der hier beschriebenen Hauptversuche wurden an 233 Tieren durchgeführt. Der Versuch gliederte sich in einen akuten und in einen chronischen Teil.

Im akuten Versuch wurde den Ratten nach der Nahrungskarenzperiode Alkohol in drei verschiedenen Konzentration (15 %, 25 % und 35 %) über eine Magensonde appliziert. Jeweils die Hälfte der Tiere wurde anschließend immobilisiert. Die andere Hälfte der Gruppen wurde 4 Stunden nach Alkoholapplikation ohne Immobilisation getötet.

Im chronischen Versuch wurde den Tieren 14 bzw. 28 Tage lang eine 15 %ige Alkohollösung als einzige Trinkquelle angeboten. Eine Kontrollgruppe wurde normal ernährt. Zu Versuchsbeginn, nach 14 bzw. 28 Tagen wurden die Tiere gewogen. Futter- und Trinkmengen wurden gemessen. Nach der Vorbehandlungszeit bekamen die Versuchstiere nur Wasser zu trinken, und jeweils die Hälfte der Ratten wurde einem Streß ausgesetzt.

Nach Tötung der Tiere wurde der Magen entnommen, aufgeschnitten und aufgespannt. Die Befunderhebung erfolgte nach Fixation der Mägen in 4 %iger Formalinlösung. Der Magen eines Tieres jeder Untergruppe wurde histologisch untersucht.

Im akuten Versuch konnte eine Mucosaschädigung durch Streß allein und 15 %igen Alkohol allein bei dem gleichen Prozentsatz der Versuchstiere beobachtet werden, wobei die Schleimhautveränderungen durch Streß schwerer waren als durch Alkohol. Ein Summationseffekt von Streß und 15 %igen Alkohol war im akuten Versuch nicht zu beobachten; dagegen waren die

Schleimhautläsionen bei den Streßgruppen mit Alkohol sogar etwas geringer als in der nur gestreßten Tiergruppe. Die Gabe von 25 bzw. 35 %igem Alkohol erhöhte die Mucosaschädigung signifikant. Die immobilisierten Versuchstiere zeigten gegenüber den nicht immobilisierten Ratten keine signifikant häufigere Ulcusentwicklung.

Im chronischen Versuch führte eine 4-stündige Immobilisation zu einer signifikanten Erhöhung der Ulcusquote nach Vorbehandlung mit Alkohol. Auch bei den nicht immobilisierten Versuchstieren stieg die Erosionshäufigkeit und -schwere nach Alkoholexposition deutlich an. Eine längere Alkoholgabe führte zu keiner Verstärkung der Magenschleimhautschädigung.

Die Ergebnisse wurden mit dem χ^2-Test gesichert.

Die Gewichtsentwicklung während des chronischen Versuches zeigte einen kontinuierlichen Anstieg bei der Kontrollgruppe ohne Alkohol. Die alkoholexponierten Tiere nahmen während der ersten 14 Tage meist an Gewicht ab, in den darauffolgenden 14 Tagen war jedoch ein gegenüber dem Ausgangsgewicht deutlicher Anstieg des Körpergewichtes zu verzeichnen.

Die Flüssigkeitsaufnahme lag bei den Alkoholtieren während des ganzen Versuches nur etwa halb so hoch wie bei der Kontrollgruppe.
Die Kontrolltiere verbrauchten während der ersten 14 Tage mehr als doppelt soviel Festfutter wie die alkoholexponierten Ratten. Auch während der folgenden zwei Wochen lag die Futteraufnahme der alkoholexponierten Tiere noch deutlich unter der der Kontrollgruppe.

1. Bei synoptischer Betrachtung der Gruppen einschließlich der Voruntersuchungen zeigt sich, daß die Ratten, insbesondere verschiedene Stämme, aber auch eines Stammes zu verschiedener Zeit, unterschiedlich streßanfällig sind.

2. Die für den Hauptversuch verwendeten Tiere waren ungewöhnlich empfindlich. Eine 2o-stündige Nahrungskarenz führte bei 14,3 % der Tiere zu oberflächlichen Erosionen. Die zu

sätzliche Applikation von 2 ml Wasser über eine Magensonde führte zu einer Erhöhung der Läsionsquote auf 33 %.

3. Eine 4-stündige Immobilisation führte bei 73 % der Ratten zu Erosionen bzw. Ulcera. Der Unterschied zu der nicht immobilisierten Untergruppe ist statistisch hoch signifikant.

4. Eine einmalige Applikation von Alkohol führte bei 75 % der Versuchstiere zu Magenschleimhautläsionen, was gegenüber der Kontrolluntergruppe einen signifikanten Anstieg bedeutet. Zwischen dieser reinen Alkoholwirkung und der Wirkung der Kombination von Alkohol und Streß besteht kein signifikanter Unterschied.

5. Die Gabe von 15 %igem Alkohol vermindert die Schwere der Mucosaschäden durch Streß geringgradig (nicht signifikant). Dieser Effekt kann der sedierenden Wirkung des Alkohols in bestimmter Dosierung und einer damit verbundenen verminderten Streßanfälligkeit zugeschrieben werden.

6. Alkoholgaben von 25 bzw. 3o % erhöhen die Häufigkeit und Schwere der Magenschleimhautläsionen signifikant. Ein zusätzlicher Streßeinfluß ist nicht festzustellen.

7. Chronische Alkoholgaben führen zu einer signifikanten Verstärkung der streßbedingten Magenschleimhautschäden. Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen immobilisierten und nicht immobilisierten Versuchstiergruppen unabhängig von der Dauer der vorausgehenden Alkoholeinwirkung.

8. Eine Verstärkung der schleimhautschädigenden Alkoholwirkung durch Exposition von mehr als 14 Tagen konnte nicht festgestellt werden.

VI. SCHRIFTTUM

ARABEHETY, J. T., DOLOCINI, H., GRAY, S. J.: Sympathetic influences on circulation of the gastric mucosa in the rat.
Am. J. Physiol. 197, 915-922, 1959

AUGUR, N. A.: Gastric mucosal blood flow following damage by ethanol, acetic acid, or Aspirin.
Gastroenterology, 58, 311-320, 1970

BLUM, J. E., HÜRLIMANN, A.: Zur Beeinflussung der durch Immobilisation ausgelösten Magenulcera durch Psychopharmaka: Verstärkung der Schutzwirkung von Amitriptylin durch Chlordiazepoxid.
Med. Pharmacol. Exp., 15, 615-617, 1966

BONFILS, S., FERRIER, J. P., CAULIN, Ch.: Revue générale: L'ulcère de contrainte du rat blanc. Methode de Pathologie experimentale et test pharmacologique.
Rév. Franc. Études clin. biol., 11, 343-356, 1966

BONFILS, S., LAMBLING, A.: Psychological factors and psychopharmacological actions in the restraint-induced gastric ulcer.
S. C. Skoryna ed. (Montreal, University Press), 153-171, 1963

BONFILS, S., LIEFOOGHE, F., ROSSI, G., LAMBLING, A.: L'ulcére de contrainte du rat blanc. Modification de la frèquence lésionelle par différents procédés techniques et pharmacodynamiques.
Compt. rend. Soc. Biol., 151, 1149-1150, 1957

BRODIE, D. A.: Experimental peptic ulcer.
Gastroenterology, 55, 125-134, 1968

BRODIE, D. A.: Ulceration of the stomach produced by restraint in rats.
Gastroenterology, 43, 107-109, 1962

BRODIE, D. A., HANSON, H. M.: A study of the factors involved in the production of gastric ulcers by the restraint technique.
Gastroenterology, 38, 353-360, 1960

BRODIE, D. A., HOOKE, K. F.: The effect of vasoactive agents on stress-induced gastric hemorrhage in the rat.
Digestion, 4, 193-204, 1971

BRODIE, D. A., MARSHALL, R. W., MORENO, O. M.: Effect of restraint on gastric acidity in the rat
Am. J. Physiol. 202, 812-814, 1962

CAVALLI-SFORZA, L.: Grundbegriffe der Biometrie.
Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart 1964

CHEY, W. Y.: Alcohol and gastric mucosa.
Digestion, 7, 239-251, 1972

DAVENPORT, H. W.: Ethanol damage to canine oxyntic glandular mucosa.
Proc. Soc. exp. Biol. Med., 126, 657-662, 1967

DAVENPORT, H. W.: Gastric mucosal hemorrhage in dogs, Effects of acid, Aspirin and alcohol.
Gastroenterology, 56, 439-449, 1969

DAVENPORT, H. W.: Salicylate damage to the gastric mucosal barrier.
New. Engl. J. Med., 276, 1307-1312, 1967

DINOSO, V. P., CHEY, W. Y., SIPLET, H., LORBER, S. H.: Effects of ethanol on the gastric mucosa of the Heidenhain puch of dogs.
Am. J. Dig. Dis., 15, 809-817, 1970

DRAGSTEDT, C. A., GRAY, J. S., LAWTON, A. H., RAMIREZ DE ABELLAND, M.: Does alcohol stimulate gastric secretion by liberating histamine?
Proc. Soc. exp. Biol. Med., 43, 26-28, 1940

EICHHOLTZ, F.: Lehrbuch der Pharmakologie, 8. Auflage
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1955

EVERT, G., NIEDOBITEK, F., SCHMID, E.: Ulcerogene Kombinationseffekte von emotionellem Streß und Koffein bzw. Bohnenkaffee im Tierversuch.
Z. Gastroenterol., 9, 94-100, 1971

FEIFEL, G., LORENZ, W., HUHND, A., ZBORALSKI, B.: Die Bedeutung von Histamin bei der Pathogenese akuter Erosionen im Rattenmagen.
Res. exp. Med., 157, 206-207, 1972

FROMMHOLT, A., NIEDOBITEK, F., SCHMID, E.: Über den Einfluß von Bohnenkaffee und Koffein auf die Heilung des Streßulcus der Ratte.
Z. Gastroenterol., 10, 107-113, 1972

FUCHS, K., BECKER, H. D., BÜRGER, H. W., EYDT, M.: Untersuchungen zur Entstehung der Streß-Ulcera.
Res. exp. Med., 157, 203-205, 1972

GOLDMANN, H., ROSOFF, C. B.: Pathogenesis of acute gastric stress ulcers.
Am. J. Path., 52, 1, 227-238, 1968

GUTH, P. H.: Gastric blood flow in restraint stress.
Dig. Dis., 17, 807-813, 1972

GUTH, P. H., HALL, P.: Microcirculatory and mast cell changes in restraint-induced gastric ulcer.
Gastroenterology, 50, 562-570, 1966

GUTH, P. H., KOZBUR, X., HALL, P.: Microcirculatory and mast cell changes in stress-ulcer: role of gastric acid.
Gastroenterology, 50, 817-818, 1966

HARDAWAY, R. M., CASTAGNO, J. L.: Recurrent gastric hemorrhage due to idiopathic hemorrhagic gastritis which required total gastrectomy.
Surgery, 45, 780, 1959

HEATLEY, N. G.: Mucosubstance as a barrier to diffusion.
Gastroenterology, 37, 313-317, 1959

HIRSCHOWITZ, B. I., POLLARD, H. M., HARTWELL, S. W., LONDON, J.: The action of ethyl alcohol on gastric acid secretion.
Gastroenterology, 30, 244-256, 1956

HIRVONEN, J. I., KARLSSON, L. K. J., VIRTANEN, K. S. I.: Inhibition of the secretory function of the hypothalamo-hypophyseal system by ethanol in the rat.
Ann. Med. Exp. Fenn., 44, 52-57, 1966

HOLLANDER, F.: Two-component mucous barrier: its activity in protecting gastroduodenal mucosa against peptic ulceration.
Arch. intern. Med., 93, 107-120, 1954

HÜBNER, G., KLEIN, H. J., EDER, M.: Feinstrukturelle Untersuchungen am Rattenmagen während eines akuten durch Zwangshaltung ausgelösten Streß.
Verh. Dtsch. Ges. Path., 54, 386-392, 1970

IRVINE, W. T., WATKIN, D. B., WILLIAMS, E. J.: The mechanism by which alcohol stimulates acid secretion.
Gastroenterology, 39, 41-47, 1960

JACOBSON, E. D.: The circulation of the stomach.
Gastroenterology, 48, 85-109, 1965

JANSEN, H. H.: Postoperative Schäden - aus der Sicht des Pathologen.
Verh. Dtsch. Ges. Path., 56, 241, 1972

KLEIN, H. J., GHEORGHIU, Th., HÜBNER, G., EDER, M.: Zur Pathogenese streßbedingter Magenulcera. Morphologische und pathophysiologische Untersuchungen an Ratten in Zwangshaltung.
Virch. Arch. Abt. A. Path. Anat., 352, 195-208, 1971

LUDWIG, W. M., LIPKIN, M.: Biochemical and cytological alterations in gastric mucosa of Guinea pigs under restraint stress.
Gastroenterology, 56, 895-902, 1969

MENGUY, R.: Effects of restraint stress on gastric secretion in the rat.
Am. J. Dig. Dis., 5, 911-916, 1960

MÜLLER, W. A., BRAUN, J.: Die verschiedenen Formen des experimentellen Ulcus ventriculi bei der Ratte und seine medikamentöse Beeinflussung.
Arzneimittelforsch., 14, 203-207, 1964

NICOLOFF, D. M., PETER, E. T., STONE, N. H., WANGENSTEEN, O. H.: Effect of Catecholamines on gastric secretion and blood flow.
Ann. Surg., 159, 32-36, 1964

PALMER, E. D.: Gastritis: a re-evaluation.
Medicine, Balt., 33, 199-290, 1954

ROBERT, A., PHILLIPS, J. P., NEZAMIS, J. E.: Production, by restraint, of gastric ulcers and of hydrothorax in the rat.
Gastroenterology, 51, 75-81, 1966

RÖHM, F., SEYBOLD, G., PIRTKIEN, R.: Die verschiedenen Formen des experimentellen Ulcus ventriculi bei der Ratte und seine medikamentöse Beeinflussung.
Arzneimittelforsch., 14, 128-132, 1964

ROSSI, G., BONFILS, S., LIEFOOGHE, F., LAMBLING, A.: Technique nouvelle pur produire des ulcérations gastriques chèz le rat blanc: L'ulcére de contrainte.
C. R. Soc. Biol., 150, 2124-2126, 1956

SHAY, H.: Emotional stress and parietal cell mass.
Am. J. Dig. Dis., 4, 846-870, 1959

SHAY, H., KOMAROV, S. A., FELS, S. S., MERANZE, D., GRUENSTEIN, M., SIPLET, H.: A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat.
Gastroenterology, 5, 43-61, 1945

WANKE, M.: Magen; in Spezielle Pathologische Anatomie.
Band 2, Teil 1, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1971

WANKE, M.: Gefäßfaktoren als integrierende Komponente in der Pathogenese des Ulcus ventriculi.
Medizin. Welt, 50, 3003-3008, 1967

WANKE, R.: Pathologische Physiologie der frischen, geschlossenen Hirnverletzung, insbesondere der Hirnerschütterung; klinische, anatomische und experimentelle Befunde.
G. Thieme-Verlag, Stuttgart, 1948

WILLIAMS, A. W.: Effect of alcohol on gastric mucosa.
Brit. med. J., 1, 256-259, 1956

WOODWARD, E. R., ROBERTSON, C., RUTTENBERG, H. D., SCHAPIRO, H. D.: Alcohol as a gastric secretory stimulant.
Gastroenterology, 32, 727-737, 1957

WOODWARD, E. R., STEVENS, G. A., ROBERTSON, C.: The role of antrum in surgery for duodenal ulcer.
Arch. Surg., 72, 1003-1008, 1956

YOSHIMORI, M., CHEY, W. Y., ESCOFFERY, R., LILLIBRIDGE, C.: Effects of ethanol on gastric secretion of acid and parietal cells in dogs.

Zit. bei CHEY, 1972

Herrn Professor Dr. med. F. Niedobitek bin ich für die freundliche Überlassung des Themas und für wertvolle Ratschläge und Anregungen in allen Phasen der Arbeit zu besonderem Dank verpflichtet.

Frau Margit Jourdan und Fräulein Ilona Küster danke ich für die Hilfe bei der Durchführung der Versuche und für die Fertigstellung der histologischen Präparate.

Mein Dank gilt außerdem Herrn Günter Heinze für die fotografische Dokumentation der makroskopischen Befunde.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten

in Marburg : Brück, Buchholz, Dimroth, Dölle, Gedigk, Golenhofen, Hensel, Kamke, Karlson, Lübbers, Martini, Mattes, Nocke, Petry, Pots, Rohen, Schlosser, Schmid, Seidel, Siegert,

in Wien : Asperger, Deutsch, Fröwis, Gitsch, Hruby, Husslein, Navrátil, Nowotny, Obiditsch-Mayer,

in Essen : Arnold, Bock, Brettschneider, Dorndorf, Engelmeier, Götz, Grote, Hager, Haupt, Hienz, Kaufmann, Klosterkötter, Klüken, Kremer, Kochem, Küster, Linzenmeyer, Lohmeyer, Mellin, Meyer-Schwickerath, Müller, Nordmeyer, Philippu, Rausch-Stromann, Scherer, Schlegel, Schmidt, Schümann, Teske, Ulmer, Wagemann.

Lebenslauf

Als dritter Sohn des Arztes Dr. med. Hans Dumke und seiner Ehefrau Margarete, geb. Sandvoss, wurde ich am 3o. Mai 1946 in Korbach geboren.

Von 1952 bis 1956 besuchte ich die Volksschule Westwall in Korbach. Von 1956 bis 1965 besuchte ich den altsprachlichen Zweig der dortigen Alten Landesschule, an der ich am 3.2.65 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1965 begann ich an der Philipps-Universität in Marburg das Medizinstudium. Im Wintersemester 1965/66 legte ich dort die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Sommersemester 1967 die ärztliche Vorprüfung ab. Im Sommersemester 1968 studierte ich in Wien und vom Wintersemester 1968/69 bis zum Staatsexamen am 16.12.197o am Klinikum Essen der Ruhruniversität Bochum.

Meine Medizinalassistentenzeit leistete ich an der Strahlenklinik des Klinikum Essen, an der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Wittgenstein in Bad Berleburg und an der Inneren Abteilung des Lazaruskrankenhauses in Berlin ab.

Seit Juli 1972 bin ich als Wissenschaftlicher Assistent am Pathologischen Institut des Klinikum Westend der Freien Universität Berlin tätig.